



DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.353-363>
УДК: 612.017.1:616.831-006-033.2-006.484:615.849

Особливості імунного статусу у хворих з метастатичними та гліальними пухлинами головного мозку на підготовчому етапі променевого лікування

Грязов А. А., ORCID: 0000-0002-2210-1430, e-mail: precisemaningame@gmail.com

Лісяний М. І., ORCID: 0000-0002-0498-62047, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Грязов А. Б., ORCID: 0000-0003-1785-6705, e-mail: grandoc61@gmail.com

Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Features of immune status in patients with metastatic and glial brain tumors at the preparatory stage of radiotherapy

Gryazov A. A., ORCID: 0000-0002-2210-1430, e-mail: precisemaningame@gmail.com

Lisyany M. I., ORCID: 0000-0002-0498-62047, e-mail: nimun.neuro@gmail.com

Gryazov A. B., ORCID: 0000-0003-1785-6705, e-mail: grandoc61@gmail.com

State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Ключові слова:

імунний статус, метастатичні пухлини, гліальні пухлини, променеве лікування.

Для цитування:

Грязов А. А., Лісяний М. І., Грязов А. Б. Особливості імунного статусу у хворих з метастатичними та гліальними пухлинами головного мозку на підготовчому етапі променевого лікування. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2020. Т. XXVIII. № 4. С. 353–363. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.353-363>

Для кореспонденції:

Грязов Андрій Андрійович
Державна установа «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»;
вул. Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050;
e-mail: precisemaningame@gmail.com

© Грязов А. А., Лісяний М. І.,
Грязов А. Б., 2020.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Дослідження останніх десятиліть показали, що імунні клітини є важливими учасниками онкопроцесу та запалення, пов'язаного з раком. Зусилля були зосереджені на розумінні того, як імунні клітини впливають на результат розвитку пухлини на різних стадіях захворювання: рання неопластична трансформація, клінічно виявлені пухлини, метастатичне поширення та на етапах хірургічного та променевого лікування.

Мета роботи – оцінити стан імунної системи у хворих із пухлинами головного мозку перед початком променевої терапії та радіохірургії та порівняти особливості імунітету при метастатичних і гліальних пухлинах головного мозку.

Матеріали та методи. У дослідженні представлені результати імунограм 61 пацієнта. З них 18 пацієнтів із первинними гліальними пухлинами та 23 пацієнти зі вторинними метастатичними пухлинами в головний мозок. Як контрольна група представлені результати 20 умовно здорових пацієнтів, які не мали онкозахворювань. Вік пацієнтів склав 24–75 років. Усі пацієнти мають гістологічне підтвердження діагнозу пухлини. Оперативне втручання проводилось за 1,0–3,0 роки до обстеження.

Оцінка стану імунної системи у хворих на пухлини мозку проводилась з урахуванням клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки імунітету. Для оцінки клітинного імунітету визначено відносну та абсолютну кількість основних субпопуляцій лімфоцитів, таких як CD3+ – загальні Т-лімфоцити, CD4+ – Т-лімфоцити-хелпери, CD8+ – цитотоксичні лімфоцити, CD16+ – натуральні кілерні лімфоцити, CD19+ В-лімфоцити. Визначення гуморальних показників включало оцінку кількісних показників IgG, IgM та IgA. Кількісна оцінка фагоцитарної ланки імунітету включала фагоцитарну активність нейтрофілів (а саме: НСТ-тест, індукуюча (зимозан) та спонтанна активність мієлопероксидази нейтрофілів).

Результати та їх обговорення. При порівнянні імунних показників кількості Т- та В-субпопуляцій лімфоцитів у хворих із первинними злоякісними пухлинами мозку та зі вторинними метастатичними пухлинами не виявлено статистичної вірогідної відмінності між цими показниками. При гліобlastомах виявляються найвищі рівні CD4+ та CD8+-лімфоцитів у порівнянні з іншими групами пухлин, а також більш високі рівні IgG та IgA, ніж при інших пухлинах, тоді як концентрація IgM знаходиться практично на одному рівні у всіх трьох групах хворих. Спостерігається тенденція до зниження рівня IgG та IgM у крові хворих із метастатичними пухлинами. В обох досліджуваних групах онкологічних хворих спостерігається гальмування мієлопероксидазної активності нейтрофілів на фоні збереження функції НСТ активності клітин.

Висновки. За результатами дослідження імунологічних показників пухлин головного мозку (як метастатичних, так і первинних злоякісних гліальних) виявляються часткові зміни в різних ланках імунітету – клітинній, гуморальній та фагоцитарній активності. Однак не виявлено статистично значущої відмінності між показниками імунного статусу, що потребує подальшого дослідження даної теми. У хворих із пухлинами мозку на етапі підготовки до променевої терапії не спостерігаються суттєві зміни в імунній системі, які б унеможливили проведення такого лікування і були одним із протипоказань.

Keywords:

immune status, metastatic tumors, glial tumors, radiation therapy.

For citation:

Gryazov A. A., Lisyany M. I., Gryazov A. B. Features of immune status in patients with metastatic and glial brain tumors at the preparatory stage of radiotherapy. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2020;28(4): 353–363. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2020.353-363>

For correspondence:

Gryazov Andrii Andriiovych
State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»;
32, Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;
e-mail: precisemaningame@gmail.com

© Gryazov A. A., Lisyany M. I.,
Gryazov A. B., 2020

ABSTRACT

Background. Studies carried out in recent decades have shown that immune cells are essential participants in the cancer process as well as cancer-related inflammation. Focus has been increased on understanding the way how immune cells affect a tumor at different stages of the disease: early neoplastic transformation, clinically detected tumors, metastatic spread, and at surgery and radiotherapy stages.

Purpose – assessing the status of the immune system in patients with brain tumors before radiation therapy and radiosurgery and comparing the features of immunity in metastatic and glial brain tumors.

Materials and methods. The study presents the immunogram findings of 61 patients. Out of those: 18 patients with primary glial tumors and 23 patients with secondary metastatic tumors to the brain. The outcomes of 20 conditionally healthy non-cancer patients are presented as a control group. The age of patients is 24–75. All patients were histologically diagnosed with the tumor. Surgery was performed 1.0–3.0 years before the examination. Assessment of the immune system in patients with brain tumors was performed taking into account the cellular, humoral and phagocytic component of innate immunity. When assessing cellular immunity, the relative and absolute count of major lymphocyte subpopulations, such as CD3+ – general T-lymphocytes, CD4+ – T-lymphocytes-helpers, CD8+ – cytotoxic lymphocytes, CD16+ – natural killer lymphocytes, CD19+ – B-lymphocytes, were calculated. Determining the humoral parameters included an assessment of quantitative values of IgG, IgM and IgA. Quantitative assessment of the phagocytic component of innate immunity included phagocytic activity of neutrophils (i. e. NBT test (Nitroblue Tetrazolium test), inducing (Zymosanum) and spontaneous neutrophil myeloperoxidase activity).

Results. When comparing the immune parameters of the number of T- and B-subpopulations of lymphocytes in patients with primary malignant brain tumors and secondary metastatic tumors, no statistically significant difference has been detected between these params. Glioblastomas show higher levels of CD4+ and CD8+ -lymphocytes in comparison with other tumour groups as well as higher levels of IgG and IgA than in other tumors, while IgM concentration is almost at the same level in three groups of patients. There is a tendency for reducing IgG and IgM level in the blood of patients with metastatic tumors. Both groups of cancer patients under study show inhibition of myeloperoxidase activity of neutrophils in the setting of maintaining the function of NBT cell activity.

Conclusions. According to the findings obtained via studying immunological indicators of brain tumors, both metastatic and primary malignant glial ones, there are partial changes in various immune system components such as cellular, humoral and phagocytic activity. However, no statistically significant difference was detected between immune status indicators, that substantiates the need for further study of this issue. At the stage of preparation for radiation therapy, no significant changes in the immune system of the patients with brain tumors, that would make such treatment impossible and be considered as one of contraindications, are observed.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
23.06.2020

Отримано після рецензування
Received after review
15.07.2020

Прийнято до друку
Accepted for printing
19.11.2020

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Робота виконана в рамках планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України «Розробка методу комплексного лікування метастатичних пухлин головного мозку з використанням передопераційного опромінення».

ВСТУП

Рак залишається однією з основних причин смерті в усьому світі, і очікується, що з урахуванням старіння населення його щорічні втрати в 8,2 мільйона тільки збільшаться [1]. Первинні та метастатичні пухлини є складними екосистемами, що складаються з неопластичних клітин, позаклітинного матриксу (ПКМ) і «додаткових» непухлинних клітин, які включають резидентні мезенхімальні клітини, ендотеліальні клітини та інфільтровані запальні імунні клітини. Перехресний діалог між раковими клітинами і додатковими клітинами сприяє розвитку пухлини і формує її. Під час формування пухлини структура тканини перетворюється у вузькоспеціалізоване мікросередовище, що характеризується пошкодженням ПКМ і хронічним запаленням [2].

Дослідження останніх десятиліть показали, що імунні клітини є важливими учасниками онкопроцесу та запалення, пов'язаного з раком. Зусилля були зосереджені на розумінні того, як імунні клітини впливають на результат розвитку пухлини на різних стадіях захворювання: рання неопластична трансформація, клінічно виявлені пухлини, метастатичне поширення та на етапах хірургічного та променевого лікування. Вплив на імунну систему різних методів лікування пухлинного процесу, у тому числі променевої терапії (ПТ), ще до кінця не досліджений. Так, крім прямого впливу випромінювання на ракові клітини, ПТ може викликати модифікації в локальному мікросередовищі та імунній системі, які здатні чинити вплив на розвиток пухлини [3]. Більшість пухлинних клітин не експресують антигени II класу головного комплексу гістосумісності (МНС) і, як наслідок, вони не можуть безпосередньо активувати специфічний пухлинний імунітет, опосередкований CD4⁺-Т-клітинами, який необхідний для розвитку протипухлинних імунних відповідей. Пухлинні

Connection with scientific programs, plans and topics

Included into the research project plan State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» that is «Development of a method of comprehensive treatment of metastatic brain tumors with preirradiation».

INTRODUCTION

Cancer is still considered as one of the principal causes of death worldwide, and, in view of aging population, its annual loss of 8.2 million is only expected to increase [1]. Primary and metastatic tumors are complex ecosystems consisting of neoplastic cells, extracellular matrix (ECM) and «additional» non-tumor cells, which include resident mesenchymal cells, endothelial cells and infiltrated inflammatory immune cells. The cross dialogue between cancer cells and additional cells furthers tumor development and forms it. During tumor formation, the tissue structure changes to a highly specialized microenvironment, characterized by damaged ECM and chronic inflammation [2].

Studies carried out in recent decades have shown that immune cells are essential participants in the cancer process as well as cancer-related inflammation. Focus has been increased on understanding the way how immune cells affect a tumor at different stages of the disease: early neoplastic transformation, clinically detected tumors, metastatic spread, and at surgery and radiotherapy stages. The impact of various options of treating the tumor process, including radiation therapy (RT), on the immune system has not been fully studied yet. Thus, in addition to the direct effect of radiation on cancer cells, RT can result in modifications in the local microenvironment and the immune system, which can affect tumor development [3]. Most tumor cells do not express class II major histocompatibility complex (MHC) antigens and, as a consequence, they cannot directly activate specific tumor immunity mediated by CD4⁺-T-cells that is essential for antitumor immune response development. Tumor cells have quite complex mechanisms due to which they can avoid immune surveillance. These cells can produce immunosuppressive cytokines and involve inhibitory and regulatory cell types, reduce the expression of MHC class I molecules, cause anergy or deletion of T-cells and cause dendritic cell (DC) dysfunction [3–6]. The interaction of all these factors can

клітини мають досить складні механізми, за допомогою яких можуть уникнути імунного нагляду. Ці клітини можуть продукувати імуносупресивні цитокіни і залучати гальмівні та регуляторні типи клітин, знижувати експресію молекул МНС класу I, викликати анергію або делецію Т-клітин і дисфункцію дендритних клітин (ДК) [3–6]. Взаємодія всіх цих факторів може сприяти не лише «невидимості» ракових клітин для імунної системи, а й стимулювати пухлинний ріст [4], тому важливо визначити стан імунної системи на всіх етапах комбінованого лікування.

Показано, що ПТ може сприяти тому, щоб пухлини ставали «видимими» системі імунітету [7–12]. Після лікування ПТ спостерігається збільшення пулу пептидів для презентації антигену, яка відображається молекулами МНС-I [4]. За допомогою цього механізму адаптивні імунні відповіді можуть сприяти елімінації клітин та метастазів пухлин, що не експресують МНС-II. CD4+-Т-клітини можуть допомогти знищити пухлинні клітини за допомогою декількох механізмів. Незважаючи на центральну роль CD4+-Т-клітин у протипухлинному адаптивному імунітеті, пухлинні антигени, такі як ТАА, можуть бути представлені дендритним клітинам за допомогою CD8+-Т-клітин та молекул в МНС-I класу; цей процес може відбуватися без допомоги попередніх CD4+-Т-клітин. Представлені вище дані вказують на важливе значення визначення стану CD-4 та CD-8 клітинної ланки імунітету на різних етапах лікування пухлин, особливо перед початком ПТ. У той же час багато питань, пов'язаних зі станом імунної системи, кількістю CD3+, CD4+, CD8+ та інших імунних клітин у крові при пухлинах різного походження та локалізації, у тому числі і при пухлинах головного мозку, потребують подальшого вивчення, що необхідно для проведення успішного лікування [8, 13, 14].

Мета роботи – оцінити стан імунної системи у хворих із пухлинами головного мозку перед початком променевої терапії та радіохірургії та порівняти особливості імунітету при метастатичних і гліальних пухлинах головного мозку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні представлені результати імунного статусу 61 пацієнта з пухлинами головного мозку, із них 18 – з первинними гліальними пухлинами (гліобластоми – 9, анапластичні астроцитоми – 2, анапластичні олігоастроцитоми – 2, анапластичні олігодендрогліоми – 2, дифузні астроцитоми – 3) і 23 пацієнти зі вторинними метастатичними пухлинами в головний мозок із локалізацією первинного вогнища в молочній залозі – 9 пацієнтів, легенях – 5, шкірі (меланома) – 3, кишківнику – 2, матці – 1, плеврі (мезотеліома) – 1, анонімний метастаз – 1. Як контрольна група представлені результати 20 умовно здорових пацієнтів, які не мали онкозахворювань. Вік пацієнтів склав 24–75 років. Оперативне втручання проводилось за 1,0–3,0 роки до обстеження. Усі пацієнти мали гістологічне підтвердження діагнозу пухлини, установленого відповідно до сучасних гістологічних класифікацій пухлин. Інформована письмова згода на проведення

not only further the «invisibility» of cancer cells by the immune system, but also stimulate tumor growth [4]. Therefore, it is important to assess the immune system status at all stages of combination treatment.

It has been made clear that RT can help tumors become «visible» to the immune system [7–12]. After RT, there is a tendency for increasing the pool of peptides antigen presentation, which is reflected by MHC-I molecules [4]. Via this mechanism, adaptive immune responses can facilitate the elimination of cells and tumor metastases that do not express MHC-II. CD4+-T-cells can help to kill tumor cells through several mechanisms. In spite of the central role of CD4+-T-cells in antitumor adaptive immunity, the tumor antigens such as TAA can be presented to dendritic cells by CD8+-T-cells and molecules in MHC-I class; this process can be handled without involvement of the previous CD4+-T-cells. The data listed above indicate the importance of assessing the state of CD-4 and CD-8 cellular component of the immune system at different stages of tumor treatment, especially before RT. At the same time, there are lots of issues regarding the status of the immune system, the count of CD3+, CD4+, CD8+ and other immune cells in the blood in tumors of different origin and location, including brain tumors, which should be researched further in order to provide successful treatment [8, 13, 14].

Purpose – assessing the status of the immune system in patients with brain tumors before radiation therapy and radiosurgery and comparing the features of immunity in metastatic and glial brain tumors.

MATERIALS AND METHODS OF RESEARCH

The study presents the immunogram findings of 61 patients with brain tumor, out of these: 18 patients with primary glial tumors (glioblastomas – 9, anaplastic astrocytomas – 2, anaplastic oligoastrocytomas – 2, anaplastic oligodendrogliomas – 2, diffuse astrocytomas – 3) and 23 patients with secondary metastatic tumors to the brain with the primary focus being localized in the breast – 9 patients, in the lungs – 5 patients, in the skin (melanoma) – 3 patients, in the intestine – 2 patients, in the uterus – 1 patient, in the pleura (mesothelioma) – 1 patient, anonymous metastasis – 1 patient. The outcomes of 20 conditionally healthy non-cancer patients are presented as a control group. The age of patients is 24–75. Surgery was performed 1.0–3.0 years before the examination. All patients were histologically diagnosed with the tumor in accordance with the current histological classifications of tumors. Informed written consent for diagnostic tests was provided to the patients; stored in clinical records.

діагностичних досліджень пацієнтами дана і зберігається в історії хвороби.

Оцінка стану імунної системи у хворих на пухлини мозку проводилась з урахуванням клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланки імунітету.

Для оцінки клітинного імунітету, визначено відносну та абсолютну кількість основних субпопуляцій лімфоцитів, таких як CD3+ – загальні Т-лімфоцити, CD4+–Т-лімфоцити – хелпери, CD8+ – цитотоксичні лімфоцити, CD16+ – натуральні кілерні лімфоцити, CD19+ – В-лімфоцити. Визначення концентрації цих субпопуляцій проводилось за допомогою відповідних моноклональних антитіл фірми Becton Dickinson USA, за рекомендованими інструкціями та протоколами досліджень, адаптованих до визначення цих клітин у периферичній крові.

Визначення рівня сироваткових імуноглобулінів класу IgM, IgA проводилось за допомогою стандартних наборів моноспецифічних сироваток фірми «Мікроген» МЗ РФ в агарних пластинах згідно з рекомендаціями та інструкціями виробника. Фагоцитарну активність лейкоцитів та нейтрофілів визначали за допомогою НСТ-тесту за спектрофотометричним методом Гордієнка С. Н. у модифікації Лісяного М. І. Мієлопероксидазну активність нейтрофілів проводили спектрофотометричним методом за активності внутрішньоклітинної пероксидази в порівнянні з пероксидазою хрину за методикою, адаптованою до ІФА аналізатора-ридера.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за програмою Statistica-8 з визначенням середнього периферичного (М) квадратичного відхилення та показника Стюдента. Критерієм відмінностей показників було обрано рівень значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження імунного статусу у хворих на пухлини головного мозку первинного та метастатичного походження виявило зміни в різних ланках імунної системи. Так, при порівнянні абсолютної кількості окремих субпопуляцій лімфоцитів виявлено дисбаланс у складі CD3+, CD4+, CD8+–Т-лімфоцитів та CD19+–В-лімфоцитів, а саме – у порівнянні з групою неонкологічних хворих. Було встановлено підвищення вказаного рівня субпопуляцій Т-лімфоцитів, зниження рівня CD19+–В-лімфоцитів у периферичній крові. При порівнянні імунних показників у хворих із первинними злоякісними пухлинами мозку – гліобластомами та анапластичними астроцитомами зі вторинними метастатичними пухлинами було встановлено незначні відмінності в кількості Т- та В-субпопуляцій лімфоцитів, а саме – виявлено, що при гліобластомах був найвищий рівень CD4+– та CD8+– лімфоцитів у порівнянні з іншими групами пухлин, хоча статистичної вірогідної відмінності між цими показниками не виявлено (дані наведені у табл. 1, $p < 0,05$).

Вміст різних субпопуляцій лімфоцитів у крові хворих із метастатичними пухлинами та анапластичними астроцитомами III ступеня анаплазії був практично однаковий, що свідчить як про імунологічну подібність онкологічного процесу в організмі, незалежно від локалізації пухлин, наприклад,

Assessing the immune system status in patients with brain tumors was performed taking into account the cellular, humoral and phagocytic component of innate immunity.

When assessing cellular immunity, the relative and absolute count of major lymphocyte subpopulations, such as CD3+ – general T-lymphocytes, CD4+–T-lymphocytes-helpers, CD8+ – cytotoxic lymphocytes, CD16+ – natural killer lymphocytes, CD19+–B-lymphocytes, were calculated. The concentration of these subpopulations was evaluated by means of the applicable monoclonal antibodies produced by Becton Dickinson USA, according to the guidelines and study protocols adapted to assessing these cells in peripheral blood (Pinegin).

The level of serum immunoglobulins of IgM, IgA class was counted using standard sets of monospecific sera produced by «Microgen» of the Ministry of Health of the Russian Federation in agar plates, according to the guidelines and instructions of the manufacturer. Phagocytic activity of leukocytes and neutrophils was assessed by means of NBT test via colorimetric method of Hordiienko S. N. in the modification of Lisiany M. I. Myeloperoxidase activity of neutrophils was performed by colorimetric method on the activity of intracellular peroxidase in comparison with horseradish peroxidase according to the method, that was adaptive to enzyme immunoassay analyzer-reader (Freemel).

Statistical processing of the obtained outcomes was carried out in accordance with Statistica-8 SW along with counting the mean peripheral (M) square deviation and Student's test. The significance level $p < 0.05$ was chosen as a criterion for differences in indicators.

RESULTS AND DISCUSSION

Studying the immune status in patients with brain tumors of primary and metastatic origin has made it possible to detect the changes in various components of the immune system. Thus, when comparing the absolute number of individual subpopulations of lymphocytes, the imbalance in composition of CD3+, CD4+, CD8+–T-lymphocytes and CD19+– CD3+B-lymphocytes, in comparison with a group of non-cancer patients, in particular, was revealed. An increase in the indicated level of T-lymphocyte subpopulations along with decreased level of CD19+– CD3+B-lymphocytes in peripheral blood were detected. When comparing the immune parameters in patients with primary malignant brain tumors, that is glioblastomas and anaplastic astrocytomas, with secondary metastatic tumors, there were minor differences in the number of T- and B-subpopulations of lymphocytes, namely, it was found that glioblastomas showed the highest CD4+– and CD-8+– levels of lymphocytes compared to other tumor groups, although no statistically significant difference between these indicators was found (ref Table. 1, $p < 0.05$).

The content of various subpopulations of lymphocytes in the blood of patients with metastatic tumors and anaplastic astrocytomas of anaplasia degree III was almost the same, suggesting immunological similarity of the oncological process in the body, regardless

Таблиця 1. Клітинний імунітет. Абсолютні показники ($p < 0,05$)

Table 1. Cellular immunity. Absolute measures ($p < 0.05$)

Пухлини головного мозку Brain tumors	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD16+
Метастази (n = 23) Metastases (n = 23)	1,13 ± 0,62	0,63 ± 0,36	0,49 ± 0,30	0,22 ± 0,14	0,23 ± 0,10
Гліобластоми (n = 9) Glioblastomas (n = 9)	1,28 ± 0,51	0,73 ± 0,30	0,54 ± 0,24	0,21 ± 0,11	0,30 ± 0,11
Анапластичні астроцитомы (n = 9) Anaplastic astrocytomas (n = 9)	1,15 ± 0,54	0,68 ± 0,31	0,48 ± 0,26	0,20 ± 0,12	0,21 ± 0,09
Група порівняння (n = 20) Control group (n = 20)	1,34 ± 0,51	0,78 ± 0,38	0,58 ± 0,22	0,20 ± 0,08	0,25 ± 0,08

у головному мозку чи в молочній залозі. Дещо окремо виділяються показники вмісту CD16+ – натуральних кілерних клітин. Так, при метастатичних пухлинах та при анапластичних астроцитомах виявлено зниження рівня CD16+–клітин у крові, тоді як при гліобластомах мало місце підвищення кількості CD16+–лімфоцитів в 1,4–1,5 разу в порівнянні з анапластичними астроцитомами.

Аналогічні зміни в показниках імунної системи виявляються не лише у визначенні абсолютної кількості певних субпопуляцій лімфоцитів, а й при відносному (відсотковому) рівні лімфоцитів, який теж підтверджує наявність змін залежно від характеру пухлинного процесу, а саме – первинних чи метастатичних пухлин (дані наведені у табл. 2, $p < 0,05$). Водночас при порівнянні відсоткового та абсолютного вмісту певних субпопуляцій лімфоцитів можна відмітити, що визначення абсолютного вмісту імунних клітин у крові більш наочно ілюструє стан імунної системи, ніж відсотковий її рівень, але для повноти уявлень про особливості порушень в імунній системі необхідно проводити визначення як абсолютного, так і відсоткового рівня певних субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові.

of tumor location, such as brain or breast. Indicators of CD16+ content of natural killer cells are somewhat different. Thus, in metastatic tumors as well as in anaplastic astrocytomas, the level of CD16+–cells in the blood was decreased, while in glioblastomas the number of CD16+–lymphocytes was a 1.4–1.5-fold increased compared to anaplastic astrocytomas. The same changes in the immune system params are found not only in assessing the absolute number of certain subpopulations of lymphocytes, but also in the relative (percentage) level of lymphocytes also confirming the changes depending on the nature of the tumor process, i.e. primary or metastatic tumors (ref Table. 2, $p < 0.05$). At the same time, when comparing the percentage and absolute content of certain subpopulations of lymphocytes, it should be noted that evaluating the absolute content of immune cells in the blood more clearly illustrates the immune system status in comparison with its percentage level, however, to get the whole picture of the peculiarities of disorders occurring in the immune system, both absolute and percentage level of specific subpopulations of lymphocytes in the peripheral blood should be counted.

When assessing the humoral immunity indicators, that is the levels of different types of immunoglobulins in the peripheral blood, the dependence on the nature

Таблиця 2. Клітинний імунітет. Відносні показники ($p < 0,05$)

Table 2. Cellular immunity. Relative measures ($p < 0.05$)

Пухлини головного мозку Brain tumors	CD3+	CD4+	CD8+	CD19+	CD16+
Метастази (n = 23) Metastases (n=23)	70,22 ± 7,47	39,94 ± 8,40	30,52 ± 6,97	14,86 ± 5,92	15,36 ± 3,60
Гліобластоми (n = 9) Glioblastomas (n=9)	69,60 ± 14,06	39,62 ± 9,44	29,68 ± 8,08	12,06 ± 5,29	17,60 ± 5,49
Анапластичні астроцитомы (n = 9) Anaplastic astrocytomas (n = 9)	71,26 ± 12,95	42,58 ± 9,43	29,46 ± 7,86	13,34 ± 5,57	13,68 ± 4,27
Група порівняння (n = 20) Control group (n = 20)	73,25 ± 5,43	41,28 ± 10,47	31,7 ± 8,13	11,09 ± 3,29	14,82 ± 5,42

При визначенні показників гуморального імунітету, а саме – рівнів різних типів імуноглобулінів у периферичній крові, установлена залежність від характеру пухлинного процесу. При гліобластомах виявляється більш високий рівень IgG та IgA, ніж при інших пухлинах, тоді як концентрація IgM практично знаходиться на одному рівні в усіх трьох групах хворих. Спостерігається тенденція до зниження рівня

of the tumor process was detected. Glioblastomas show higher IgG and IgA levels than other tumors, while IgM concentration is almost at the same level in all (3) groups of patients. There is a tendency for reducing IgG and IgM levels in the blood of patients with metastatic tumors (ref Table. 3, $p < 0.05$). In contrast to the cellular immunity indicators, characterized by increased level of specific subpopulations of T-lymphocytes compared to

IgG та IgM у крові хворих із метастатичними пухлинами (дані наведені у табл. 3, $p < 0,05$). На відміну від показників клітинного імунітету, де відмічається підвищений рівень окремих субпопуляцій Т-лімфоцитів, у порівнянні з даними групи контролю, рівні всіх імуноглобулінів були зниженими, що свідчить про певний різноспрямований вплив пухлин головного мозку на певні ланки імунної системи.

the control group, the levels of all immunoglobulins were reduced suggesting a different effect of brain tumors on certain components of the immune system.

When evaluating the activity of the nonspecific phagocytic component of the immune system, it has been revealed that in all groups of patients with metastatic and primary tumors, there is inhibition of myeloperoxidase levels in leukocytes, which is most significant in metastatic tumors. At the same time, the NBT activity of

Таблиця 3. Гуморальний імунітет ($p < 0,05$)

Table 3. Humoral immunity ($p < 0.05$)

Пухлини головного мозку Brain tumors	Ig A	Ig M	Ig G
Метастази (n = 23) Metastases (n = 23)	1,60 ± 0	0,92 ± 0,070	9,48 ± 0,070
Гліобластоми (n = 9) Glioblastomas (n = 9)	1,81 ± 0,32	1,05 ± 0,36	11,47 ± 2,84
Анапластичні астроцитоми (n = 9) Anaplastic astrocytomas (n = 9)	1,48 ± 0,59	1,03 ± 0,33	10,77 ± 1,94
Група порівняння (n = 20) Control group (n = 20)	-	-	-

При визначенні активності неспецифічної фагоцитарної ланки імунної системи було встановлено, що в усіх групах хворих із метастатичними та первинними пухлинами виявляється гальмування рівня мієлопероксидази в лейкоцитах, яке було найбільш значимим при метастатичних пухлинах. У той же час НСТ активність лейкоцитів, яка відповідає за фагоцитарну активність нейтрофілів була на рівні показників групи порівняння при метастатичних пухлинах і дещо зниженою у групі хворих із гліобластомами (дані наведені у табл. 4, $p < 0,05$).

leukocytes, which is responsible for the phagocytic activity of neutrophils, was at the level of the control group in metastatic tumors and mildly reduced in the group of patients with glioblastomas (ref Table. 4, $p < 0.05$).

Therefore, in the group of patients under study, there is inhibition of myeloperoxidase activity of neutrophils in the setting of preserving NBT function of cells, suggesting a selective dysfunction of the phagocytic component of the immune system, which is responsible for nonspecific immunity, and this may result from direct effect of tumor factors on this immunity component.

Таблиця 4. Фагоцитарна активність ($p < 0,05$)

Table 4. Phagocytic activity ($p < 0.05$)

Пухлини головного мозку Brain tumors	НСТ-тест спонтанний NBT-test spontaneous	Індукований (зимозан) Induced (Zymosanum)	Активність мієлопероксидази Myeloperoxidase activity
Метастази (n = 23) Metastases (n = 23)	258,72 ± 33,16	50,33 ± 13,60	14,23 ± 3,30
Гліобластоми (n = 9) Glioblastomas (n = 9)	238,45 ± 51,93	53,97 ± 15,56	14,83 ± 4,64
Анапластичні астроцитоми (n = 9) Anaplastic astrocytomas (n = 9)	249,8 ± 49,43	57,55 ± 15,51	17,50 ± 4,59
Група порівняння (n = 20) Control group (n = 20)	248,5 ± 25,63	57,79 ± 11,88	14,12 ± 2,63

Отже, у досліджуваній групі хворих спостерігається гальмування мієлопероксидазної активності нейтрофілів на фоні збереження функції НСТ активності клітин, що свідчить про вибіркові порушення у фагоцитарній ланці імунітету, яка відповідає за неспецифічний імунітет, а це може бути пов'язане з направленою дією пухлинних чинників на цю ланку імунітету.

Проаналізувавши отримані дані імунного статусу у хворих із пухлинами мозку на етапі підготовки до радіотерапевтичного лікування, яке буде направлено на пухлинне вогнище, можна узагальнити їх таким чином. У хворих перед початком

Having analyzed the obtained data on the immune status of patients with brain tumors at the stage of preparing for radiotherapy treatment, which will be directed to the tumor nidus, we can summarize them as follows. Thus, patients retain the function of T-cell immunity before treatment. However, a minor decrease in B-lymphocytes level should be noted. There are also changes in the phagocytic activity of neutrophils: on the one hand, inhibition of myeloperoxidase activity in the setting of preserving their NBT activity, which is responsible for phagocytic activity.

Therefore, at the stage of preparation for radiation therapy, no significant changes in the immune system

лікування зберігається функція Т-клітинної ланки імунітету. Але слід відмітити незначне зниження рівня В-лімфоцитів. Також спостерігаються зміни у фагоцитарній активності нейтрофілів – гальмування мієлопероксидазної активності клітин на фоні збереження їх НСТ активності, яка відповідає за фагоцитарну активність.

Таким чином, у хворих із пухлинами мозку на етапі підготовки до променевої терапії не спостерігаються суттєві зміни в імунній системі, які б унеможливили проведення такого лікування і були одним із протипоказань. Більше того, виявлена певна активізація імунної системи, що підтверджується підвищенням рівня практично всіх субпопуляцій Т-лімфоцитів у периферичній крові. Зміни в гуморальній та фагоцитарній ланці у цих хворих незначні й також не є фактором, який лімітує проведення цього етапу лікування. Причини, механізми розвитку та збереження такого дисбалансу у складі та активності імунних клітин в організмі відомі [15, 16] і пов'язані в першу чергу з пухлинними чинниками, а потім з характером попереднього лікування, яке уже проводилось цим хворим, особливо при метастатичних пухлинах.

Другою особливістю отриманих результатів є те, що не виявлено суттєвої статистично значимої різниці між первинними злоякісними пухлинами головного мозку та метастатичними пухлинами мозку, де первинне вогнище частіше було в молочній залозі. Імунні показники хворих на метастатичні пухлини були подібні до відповідних показників хворих з анапластичними астроцитомами, які відносяться до III ступеня анаплазії. Найбільш злоякісні гліальні пухлини – гліобlastома (IV ступінь анаплазії) мали дещо збільшений рівень субпопуляцій Т-лімфоцитів, що досить складно пояснити, оскільки відомо, що при цих пухлинах буває найбільш значний дисбаланс у складі імунних клітин та гальмування специфічного протипухлинного імунітету [17].

Можливо, подальше дослідження цього питання та уточнення особливостей лікування дозволить дати відповідь, чому при гліобlastомах, пухлинах IV ступеня анаплазії, імунні показники вищі, ніж при менш злоякісних анапластичних астроцитомах та метастазах.

У хворих із метастатичними та первинними пухлинами мозку реєструються певні зміни в клітинній, гуморальній та фагоцитарній ланках імунної системи, які свідчать про різнонаправлену дію пухлинного процесу на імунну систему, і ці зміни залежать від гістоструктури гліальних пухлин.

ВИСНОВКИ

1. Найбільш значимі зміни в рівні показників клітинного імунітету спостерігаються при гліальних пухлинах IV ступеня анаплазії, гліобlastомах, які характеризуються збільшенням кількості хелперних (CD4+) та цитотоксичних (CD8+) клітин у порівнянні з іншими хворими з метастатичними та астроцитарними пухлинами та даними групи порівняння.

2. При визначенні активності неспецифічної фагоцитарної ланки імунної системи було

of the patients with brain tumors, that would make such treatment impossible and be considered as one of contraindications, are observed. Moreover, there is a certain activation of the immune system, which is confirmed by increased levels of almost all subpopulations of T-lymphocytes in the peripheral blood. Changes in the humoral and phagocytic component in these patients are insignificant and also they are not the factor limiting this stage of treatment. The reasons, mechanisms of development and maintenance of such imbalance in the composition and activity of immune cells in the body are known [15, 16] and they are associated with tumor factors in the first instance, and then with the nature of previous treatment already provided for these patients, especially in case of metastatic tumors.

Another feature of the obtained outcomes is that no statically significant difference was revealed between primary malignant brain tumors and metastatic brain tumors, where the primary focus was more frequently located in the breast. Immune indicators of patients with metastatic tumors were similar to those in patients with anaplastic astrocytomas, which belong to anaplasia degree III. The most malignant glial tumors, that is glioblastomas (stage IV of anaplasia), had somewhat increased level of T-lymphocyte subpopulations, which is difficult to explain, since these tumors are known to have the most significant imbalance in immune cell composition and inhibition of specific antitumor immunity [17].

Probably, further study of this issue and clarifying the features of treatment will make it possible to answer the following: why in glioblastomas, tumors of degree IV of anaplasia, immune levels are higher than in less malignant anaplastic astrocytomas and metastases.

In patients with metastatic and primary brain tumors, certain changes in the cellular, humoral and phagocytic parts of the immune system are recorded suggesting the differently directed effects of the tumor process on the immune system and these changes are specific depending on the histostructure of glial tumors.

CONCLUSIONS

1. The most significant changes in the cellular immunity level are observed in glial tumors of anaplasia degree IV, glioblastomas, which are characterized by an increased number of helper (CD4+) and cytotoxic (CD8+) cells in comparison with other patients with metastatic and astrocytic tumors and the control group data.

2. Changes in the humoral immune system component were characterized by higher levels of IgG and IgA in glioblastomas and a tendency for decreased levels of

встановлено, що в усіх групах хворих із метастатичними та первинними пухлинами виявляється гальмування рівня мієлопероксидази в лейкоцитах, яке було найбільш значиме при метастатичних пухлинах на фоні збереження їх НСТ активності, яка відповідає за фагоцитарну активність.

3. Зміни в гуморальній ланці імунітету характеризувалися більш високим рівнем IgG та IgA при гліобlastомах та тенденцією до зниження рівня IgG та IgM у крові хворих із метастатичними пухлинами.

4. Виявлений імунний дисбаланс у складі та активності імунних клітин не є причиною відміни або не проведення променевого методу лікування, а навпаки, визначення стану імунної системи в процесі променевої терапії дозволяє контролювати процес лікування та запобігати розвитку імунологічних ускладнень, таких як радіаційний імунодефіцит, лейко- та тромбоцитопенія та ін.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D. M., Forman D., Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015. Vol. 136. P. E359–E386. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Coussens L. M., Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002. Vol. 420. P. 860–867. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01322>
3. Formenti S. C., Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet. Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 718–726. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70082-8)
4. Zeng J., Harris T. J., Lim M. et al. Immune modulation and stereotactic radiation: improving local and abscopal responses. *Biomed. Res. Int.* 2013. Vol. 2013. P. 658126. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/658126>
5. Pinzon-Charry A., Maxwell T., López J. A. Dendritic cell dysfunction in cancer: a mechanism for immunosuppression. *Immunol Cell. Biol.* 2005. Vol. 83. P. 451–461. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01371.x>
6. Dunn G. P., Old L. J., Schreiber R. D. The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* 2004. Vol. 22. P. 329–360. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
7. Kaminski J. M., Shinohara E., Summers J. B. et al. The controversial abscopal effect. *Cancer. Treat. Rev.* 2005. Vol. 31. P. 159–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.03.004>
8. Kaur P., Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front. Oncol.* 2012. Vol. 2. P. 191. DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00191>
9. Ganss R., Ryschich E., Klar E. et al. Combination of T-cell therapy and trigger of inflammation induces remodeling of the vasculature and tumor eradication. *Cancer. Res.* 2002. Vol. 62. P. 1462–1470.
10. Chakraborty M., Abrams S. I., Coleman C. N. et al. External beam radiation of tumors alters phenotype of

IgG and IgM in the blood of patients with metastatic tumors.

3. The detected immune imbalance in the composition and activity of immune cells is not a reason to cancel or not conduct radiation therapy, but on the contrary, assessing the immune system status during radiation therapy makes it possible to control treatment and prevent the development of immunological complications such as radiation immunodeficiency, leuko- and thrombocytopenia etc.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*. 2015;136:E359–86. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
2. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:860–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1038/nature01322>
3. Formenti SC, Demaria S. Systemic effects of local radiotherapy. *Lancet. Oncol.* 2009;10:718–26. (In English). DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70082-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70082-8)
4. Zeng J, Harris TJ, Lim M et al. Immune modulation and stereotactic radiation: improving local and abscopal responses. *Biomed. Res. Int.* 2013;2013:658126. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/658126>
5. Pinzon-Charry A, Maxwell T, López JA. Dendritic cell dysfunction in cancer: a mechanism for immunosuppression. *Immunol Cell. Biol.* 2005;83:451–61. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1711.2005.01371.x>
6. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The three Es of cancer immunoediting. *Annu. Rev. Immunol.* 2004;22:329–60. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.22.012703.104803>
7. Kaminski JM, Shinohara E, Summers JB et al. The controversial abscopal effect. *Cancer. Treat. Rev.* 2005;31:159–72. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2005.03.004>
8. Kaur P, Asea A. Radiation-induced effects and the immune system in cancer. *Front. Oncol.* 2012;2:191. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3389/fonc.2012.00191>
9. Ganss R, Ryschich E, Klar E et al. Combination of T-cell therapy and trigger of inflammation induces remodeling of the vasculature and tumor eradication. *Cancer. Res.* 2002;62:1462–70. (In English).
10. Chakraborty M, Abrams SI, Coleman CN et al. External beam radiation of tumors alters phenotype of

- of tumor cells to render them susceptible to vaccine-mediated T-cell killing. *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 4328–4337. DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0073>
11. Desai S., Kumar A., Laskar S. et al. Cytokine profile of conditioned medium from human tumor cell lines after acute and fractionated doses of gamma radiation and its effect on survival of bystander tumor cells. *Cytokine.* 2013. Vol. 61. P. 54–62.
 12. Beatty G., Paterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4+ T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma. *J. Immunol.* 2001. Vol. 166. P. 2276–2282. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2276>
 13. Dewan M. Z., Galloway A. E., Kawashima N. et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. P. 5379–5388. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265>
 14. Demaria S., Ng B., Devitt M. L. et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. Vol. 58. P. 862–870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
 15. Лисяний Н. И. Иммунология и иммунотерапия злокачественных глиом головного мозга. К.: *Интерсервис.* 2011. Т. 5. 240 с. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265>
 16. Лисяний Н. И., Гнедкова И. А., Гнедкова М. А. Активность специфических противоопухолевых иммунных реакций у больных злокачественными глиомами головного мозга. *Имунологія та алергологія.* 2010. № 2. С. 47–52
 17. Бережная Н. М., Чехун В. Ф. Иммунология злокачественного роста. Киев. *Наукова думка.* 2005. 790 с.
 11. Desai S, Kumar A, Laskar S et al. Cytokine profile of conditioned medium from human tumor cell lines after acute and fractionated doses of gamma radiation and its effect on survival of bystander tumor cells. *Cytokine.* 2013;61:54–62. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-0073>
 12. Beatty G, Paterson Y. IFN-gamma-dependent inhibition of tumor angiogenesis by tumor-infiltrating CD4+ T cells requires tumor responsiveness to IFN-gamma. *J. Immunol.* 2001;166:2276–82. (In English). DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2276>
 13. Dewan MZ, Galloway AE, Kawashima N et al. Fractionated but not single-dose radiotherapy induces an immune-mediated abscopal effect when combined with anti-CTLA-4 antibody. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:5379–88. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265>
 14. Demaria S, Ng B, Devitt ML et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004;58:862–70. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2003.09.012>
 15. Lysiani NY. Ymmunohyia y ymmunoterapyia zlokachestvennykh hlyom holovnoho mozgha. [Immunology and immunotherapy of malignant brain gliomas]. Series “Neuroimmunology”. К. *Interservice.* 2011;5:240. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-0265>
 16. Lysiani NY, Hnedkova YA, Hnedkova MA. Aktivnost spetsyfycheskykh protyvoopukholevykh ymmunnykh reaktsyi u bolnykh zlokachestvennymy hlyomamyholovnoho mozgha. [Activity of specific antitumor immune responses in patients with malignant gliomas of the brain]. *Imunology and allergology.* 2010;2:47–52. (In Russian).
 17. Berezhnaia NM, Chekhun VF. Ymmunohyia zlokachestvennoho rosta. [Immunology of malignant growth]. *Naukova dumka.* 2005;790. (In Russian).

Перспективи подальших досліджень

Подальше дослідження імунного статусу хворих із гліальними та метастатичними пухлинами на етапах до та після променевого лікування.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Інформація про фінансування

Робота фінансується видатками Державного бюджету України.

Prospects for further research

Further studying the immune status of patients with glial and metastatic tumors at the stage before radiotherapy and after radiotherapy.

Conflict of interest

The authors state no conflict of interest.

Funding information

Financed by the State budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Грязов Андрій Андрійович – лікар з променевої терапії Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, м. Київ, Україна, 04050. Аспірант кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: precisemaningame@gmail.com
моб.: +38 (096) 197-60-54.

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, підготовка тексту статті та внесення принципових змін.

Лісяний Микола Іванович – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор, клінічний імунолог вищої категорії, завідувач лабораторно-експериментального сектору, начальник відділу нейроімунології Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, Київ, Україна, 04050;

e-mail: nimun.neuro@gmail.com
моб.: +38 (096) 197-60-54.

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, внесення принципових змін.

Грязов Андрій Борисович – доктор медичних наук, лікар-радіолог Державної установи «Інститут нейрохірургії ім. А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»; вул. Майбороди, буд. 32, Київ, Україна, 04050;

e-mail: grandoc61@gmail.com
моб.: +38 (096) 197-60-54.

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних, внесення принципових змін.

INFORMATION ON THE AUTHORS

Gryazov Andrii Andriiovych – Radiation Oncologist of State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050. Postgraduate of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety Department, Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education; 9, Dorohozhytska Str., Kyiv Ukraine, 04112;

e-mail: precisemaningame@gmail.com
tel.: +38 (096) 197-60-54.

Author's contribution: substantial contribution to the study concept and design or to the data analysis and interpretation, preparing the article and adding fundamental changes.

Lisiani Mykola Ivanovych – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor, Board Certified Clinical Immunologist, Excellent Worker of Public Health, Head of Laboratory and Experimental Sector, Head of Neuroimmunology Department of State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 32, Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: nimun.neuro@gmail.com
tel.: +38 (096) 197-60-54.

Author's contribution: substantial contribution to the study concept and design or to the data analysis and interpretation, preparing the article and adding fundamental changes.

Gryazov Andrii Borysovych – Doctor of Medical Sciences, Radiologist of State Institution «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 32, Mayborody Str., Kyiv, Ukraine, 04050;

e-mail: grandoc61@gmail.com
tel. +38 (096) 197-60-54

Author's contribution: substantial contribution to the study concept and design or to the data analysis and interpretation.